



(11) **EP 1 671 654 A3**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(88) Veröffentlichungstag A3:
26.03.2008 Patentblatt 2008/13

(51) Int Cl.:
A61K 47/48 (2006.01)

(43) Veröffentlichungstag A2:
21.06.2006 Patentblatt 2006/25

(21) Anmeldenummer: **06002435.3**

(22) Anmeldetag: **15.03.2002**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**

(30) Priorität: **16.03.2001 DE 10112825**

(62) Dokumentnummer(n) der früheren Anmeldung(en)
nach Art. 76 EPÜ:
02742858.0 / 1 372 735

(71) Anmelder: **Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61352 Bad Homburg v.d.H. (DE)**

(72) Erfinder:
• **Sommermeyer, Klaus
61191 Rosbach (DE)**
• **Eichner, Wolfram
35510 Butzbach (DE)**

- **Frie, Sven
1967 Bramois (CH)**
- **Junghenrich, Cornelius
61350 Bad Homburg (DE)**
- **Scharpf, Roland
63691 Ranstadt (DE)**
- **Lutterbeck, Katharina
61169 Friedberg (DE)**
- **Hemberger, Jürgen
63741 Aschaffenburg (DE)**
- **Orlando, Michele
2585 DL Den Haag (NL)**

(74) Vertreter: **Wichmann, Hendrik
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Prinzregentenstrasse 68
81675 München (DE)**

(54) **Hydroxyalkylstärke-Wirkstoff-Konjugate**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die ein Konjugat aus Hydroxalkylstärke (HAS) und einem Wirkstoff umfassen, wobei die Hydroxalkylstärke entweder unmittelbar oder über einen Linker kovalent an den Wirkstoff gebunden ist. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung eines kovalenten HAS-Wirkstoff-Konjugates, bei denen man HAS und einen Wirk-

stoff in einem Reaktionsmedium miteinander umsetzt, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsmedium Wasser oder ein Gemisch von Wasser mit organischen Lösungsmitteln, welches mindestens 10 Gew.-% Wasser umfasst, ist.

EP 1 671 654 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	RICHTER A W ET AL: "ANTIBODIES AGAINST HYDROXYETHYLSTARCH PRODUCED IN RABBITS BY IMMUNIZATION WITH A PROTEIN-HYDROXYETHYLSTARCH CONJUGATE" INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND APPLIED IMMUNOLOGY, BASEL, CH, Bd. 52, Nr. 1-4, 1976, Seiten 307-314, XP008014084 ISSN: 0020-5915 * Zusammenfassung * * Seite 308, linke Spalte, letzter Absatz - rechte Spalte, Absatz 1. * -----	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	INV. A61K47/48
Y	WO 99/49897 A (HEMOSOL INC) 7. Oktober 1999 (1999-10-07) * Beispiele * * Ansprüche * -----	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Y,D	WO 98/01158 A (FRESENIUS AG ET AL.) 15. Januar 1998 (1998-01-15) * Beispiel * -----	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) A61K
Y	DE 30 29 307 A (FRESENIUS CHEM PHARM IND) 4. März 1982 (1982-03-04) * Beispiele * ----- -/--	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		18. Februar 2008	Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
Y	<p>MAOUT ET AL: "Hydroxyethyl starch conjugated to human hemoglobin for use in blood transfusion: Comparison with dextran conjugates"</p> <p>CARBOHYDRATES AND CARBOHYDRATE POLYMERS: ANALYSIS, BIOTECHNOLOGY, CONFORMATION, MODIFICATION, ANTIVIRAL AND OTHER COMMERCIAL APPLICATIONS, XX, XX, Bd. 1, 1993, Seiten 132-140, XP002107867</p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>* Abbildungen *</p> <p>* Tabellen *</p>	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Y	<p>-----</p> <p>SAKAI H ET AL: "Synthesis and physicochemical characterization of a series of hemoglobin-based oxygen carriers: Objective comparison between cellular and acellular types"</p> <p>BIOCONJUGATE CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 11, Nr. 1, 2000, Seiten 56-64, XP002957844</p> <p>ISSN: 1043-1802</p> <p>* Zusammenfassung *</p> <p>* Abbildung 1 *</p> <p>* Seite 57, rechte Spalte, letzter Absatz - Seite 58, linke Spalte, Zeile 11 *</p> <p>* Tabelle 1 *</p> <p>* Abbildung 3 *</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		18. Februar 2008	Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p>		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>-----</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	

EPO FORM 1503 03 82 (P4C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
Y	TOYAMA S ET AL: "Surface design of SPR-based immunosensor for the effective binding of antigen or antibody in the evanescent field using mixed polymer matrix" SENSORS AND ACTUATORS B, ELSEVIER SEQUOIA S.A., LAUSANNE, CH, Bd. 52, Nr. 1-2, 15. September 1998 (1998-09-15), Seiten 65-71, XP004157817 ISSN: 0925-4005 * Seite 66, rechte Spalte, Absatz EXPERIMENTAL - Seite 67, linke Spalte * * Abbildung 1 *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Y	CERNY ET AL: "A hydroxyethyl starch - hemoglobin polymer as a blood substitute" CLINICAL HEMORHEOLOGY, PERGAMON PRESS LTD, XX, Bd. 2, Nr. 4, 1982, Seiten 355-365, XP002107865 * das ganze Dokument *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
Y	WO 94/13697 A (MAGAININ PHARMA) 23. Juni 1994 (1994-06-23) * Beispiel * * Ansprüche 3,7,37,41 *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
X	US 5 217 998 A (HALLAWAY PHILIP E ET AL) 8. Juni 1993 (1993-06-08) * Beispiele 3,8 *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Februar 2008	Prüfer Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

6
EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	SADRZADEH S M H ET AL: "THE LONG-ACTING PARENTERAL IRON CHELATOR, HYDROXYETHYL STARCH-DEFEROXAMINE, FAILS TO PROTECT AGAINST ALCOHOL-INDUCED LIVERINJURY IN RATS" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, Bd. 280, Nr. 2, 1. Februar 1997 (1997-02-01), Seiten 1038-1042, XP002065956 ISSN: 0022-3565 * Seite 1039 * * Abbildungen *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
X	LESNEFSKY E J ET AL: "HIGH-DOSE IRON-CHELATOR THERAPY DURING REPERFUSION WITH DEFEROXAMINE-HYDROXYETHYL STARCH CONJUGATE FAILS TO REDUCE CANINE INFARCT SIZE" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 16, Nr. 4, 1. Oktober 1990 (1990-10-01), Seiten 523-528, XP002054497 ISSN: 0160-2446 * Tabellen * * Abbildungen *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
X	EP 0 315 349 A (YISSUM RES DEV CO) 10. Mai 1989 (1989-05-10) * Beispiel 10 * ----- -/-	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Februar 2008	Prüfer Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtöffentliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 82 (P/4C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	EP 0 304 183 A (BIOMED FRONTIERS INC) 22. Februar 1989 (1989-02-22) * Beispiele 3,8,9 * -----	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
X	WO 98/20905 A (SEABORN GEORGE STEPHEN ;HALLAWAY PHILIP E (US); DRAGSTEN PAUL R (U) 22. Mai 1998 (1998-05-22) * Beispiele * * Ansprüche *	1-4,6, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
X	WO 97/21452 A (ADVANCED MAGNETICS INC [US]) 19. Juni 1997 (1997-06-19) * Seite 12; Tabelle 1 * * Beispiele 7,36,38 * * Ansprüche 11,14,26,29 *	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
X	EP 0 307 827 A (KURARAY CO [JP]) 22. März 1989 (1989-03-22) * Beispiele 10-12 * -----	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
Y	WO 00/78355 A (ML LAB [GB]; DUNCAN RUTH [GB]; HRECZUK HIRST DALE [GB]; GERMAN LISA [G] 28. Dezember 2000 (2000-12-28) * Beispiele * * Ansprüche *	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Februar 2008	Prüfer Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
Y	US 6 011 008 A (DOMB ABRAHAM J [IL] ET AL) 4. Januar 2000 (2000-01-04) * Beispiele I-III * -----	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
Y	WO 98/56424 A (ML LAB PLC [GB]; DUNCAN RUTH [GB]; CASSIDY JAMES [GB]; GERMAN LISA [GB]) 17. Dezember 1998 (1998-12-17) * Beispiel 5 * -----	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
Y	WO 94/07536 A (UNIV KEELE [GB]; AL SHAMKHANI AYMEN [GB]; DUNCAN RUTH [IT] UNIV KEELE) 14. April 1994 (1994-04-14) * Beispiele *	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
Y	CERA C ET AL: "WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDE-ANTHRACYCLINE CONJUGATES: BIOLOGICAL ACTIVITY" ANTI-CANCER DRUG DESIGN, Bd. 7, Nr. 2, April 1992 (1992-04), Seiten 143-151, XP000791063 ISSN: 0266-9536 * Zusammenfassung * * Abbildung 1 * * Seite 145 * ----- -/--	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Februar 2008	Prüfer Dullaart, Anwyn
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

6
EPO FORM 1503 03 82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 06 00 2435

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
Y	NOMURA T ET AL: "Pharmacokinetic characteristics and therapeutic effects of mitomycin C-dextran conjugates after intratumoural injection" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Bd. 52, Nr. 3, 31. März 1998 (1998-03-31), Seiten 239-252, XP004115435 ISSN: 0168-3659 * Zusammenfassung * * Seite 240, Absatz 2.2 - Seite 241; Abbildung 1 *	1-5, 9-19, 22-30, 57,58, 62-74	
X	EP 0 019 403 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP [US]) 26. November 1980 (1980-11-26) * Beispiele VI,VIII *	3,4,6,7, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
X	US 4 900 780 A (CERNY LAWRENCE C [US]) 13. Februar 1990 (1990-02-13) * Beispiele 3,15,16 *	3,4,6,7, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC)
X	GB 1 549 246 A (HEMATECH INC) 1. August 1979 (1979-08-01) * Anspruch 1 *	3,4,6,7, 9-11,18, 19,57, 59,60, 62-74	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 18. Februar 2008	Prüfer Dullaart, Anwyn
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

6
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

Nummer der Anmeldung

EP 06 00 2435

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☒ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:
- 1-6,7,9-19,57-60,62-74, insofern als bezogen auf Erfindungen 1
17 und 21
- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:
- ☐ Der vorliegende ergänzende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen (Regel 164 (1) EPU).



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 06 00 2435

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche: 3-4,6,9-11,18-19,57, 59-60 und 62-74 teilweise, und
1-2

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Nukleinsäure ist.

2. Ansprüche: 3-5, 9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Vitamin ist.

3. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Impfstoff ist.

4. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Toxin ist.

5. Ansprüche: 3-5, 9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise, und 43-56

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antibiotikum ist.

6. Ansprüche: 3-5, 9-11,18-19, 33-35, 38-42, 57,58 und 62-74
teilweise, und 36-37

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antiarrythmikum ist.

7. Ansprüche: 3-5, 9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Appetitzügler ist.

8. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung
wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Anästhetikum ist.

9. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 06 00 2435

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Analgetikum ist.

10. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antirheumatikum ist.

11. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antiallergikum ist.

12. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antiasthmatikum ist.

13. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antidepressivum ist.

14. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antidiabetikum ist.

15. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antihistaminikum ist.

16. Ansprüche: 3-5, 9-11,18-19,33-35, 38-42,57,58 und 62-74
teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Antihypertonikum ist.

17. Ansprüche: 3-5,9-11,18-19,57,58 und 62-74 teilweise, 12-17 und
22-30



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 06 00 2435

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein antineoplastisches Mittel ist.

18. Ansprüche: 3-4,6-7,9-11,18-19,57 und 62-74 teilweise, 8 und 61

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Hormon ist.

19. Ansprüche: 3-4,6,9-11,18-19,57 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Steroid ist.

20. Ansprüche: 3-4,6,9-11,18-19,57 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Lipid ist.

21. Ansprüche: 3-4,6-7,9-11,18-19,57,59-60 und 62-74 teilweise

HAS-Wirkstoff-Konjugat, dessen Herstellung und Verwendung wie beansprucht, wo der Wirkstoff ein Protein, Oligo- oder Polypeptid ist.

22. Ansprüche: 20,21,31 und 32

Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein HAS-Wirkstoff-Konjugat und zusätzlich ein Zytokin, und dessen Verwendung wie beansprucht.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 06 00 2435

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-02-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9949897 A	07-10-1999	AU 759595 B2	17-04-2003
		AU 2918099 A	18-10-1999
		CA 2233725 A1	30-09-1999
		CN 1301179 A	27-06-2001
		EP 1066057 A1	10-01-2001
		JP 2002509898 T	02-04-2002
		NZ 507383 A	31-10-2003
		RU 2225222 C2	10-03-2004
		US 2002040128 A1	04-04-2002
WO 9801158 A	15-01-1998	AT 209931 T	15-12-2001
		AU 710879 B2	30-09-1999
		AU 3541197 A	02-02-1998
		BR 9710865 A	11-01-2000
		CA 2258947 A1	15-01-1998
		DE 19628705 A1	15-01-1998
		DK 912197 T3	18-03-2002
		EP 0912197 A2	06-05-1999
		ES 2166551 T3	16-04-2002
		JP 2000514434 T	31-10-2000
		PT 912197 T	31-05-2002
		US 6083909 A	04-07-2000
		KEINE	
DE 3029307 A	04-03-1982	KEINE	
		KEINE	
		KEINE	
		KEINE	
WO 9413697 A	23-06-1994	AU 5741794 A	04-07-1994
		CA 2151046 A1	23-06-1994
		EP 0672053 A1	20-09-1995
		JP 8504210 T	07-05-1996
US 5217998 A	08-06-1993	KEINE	
		KEINE	
EP 0315349 A	10-05-1989	CA 1327936 C	22-03-1994
		DE 3878157 D1	18-03-1993
		DE 3878157 T2	27-05-1993
		ES 2053757 T3	01-08-1994
		IL 84252 A	27-02-1994
		JP 2070703 A	09-03-1990
		US 5064817 A	12-11-1991
EP 0304183 A	22-02-1989	DE 3850002 D1	14-07-1994
		DE 3850002 T2	20-10-1994
WO 9820905 A	22-05-1998	AU 4876997 A	03-06-1998
WO 9721452 A	19-06-1997	KEINE	

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 06 00 2435

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-02-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0307827	A	22-03-1989	KEINE
WO 0078355	A	28-12-2000	AU 783886 B2 22-12-2005 AU 5413000 A 09-01-2001 CA 2374548 A1 28-12-2000 EP 1198253 A2 24-04-2002 JP 2003504312 T 04-02-2003 MX PA01013276 A 04-06-2002 NO 20016147 A 29-01-2002 NZ 515999 A 26-03-2004 US 6818630 B1 16-11-2004
US 6011008	A	04-01-2000	KEINE
WO 9856424	A	17-12-1998	AT 317703 T 15-03-2006 AU 8025998 A 30-12-1998 DE 69833487 T2 12-10-2006 EP 0998303 A1 10-05-2000 JP 2002508758 T 19-03-2002
WO 9407536	A	14-04-1994	CA 2145502 A1 14-04-1994 DE 69333929 T2 10-08-2006 EP 0662002 A1 12-07-1995 GB 2270920 A 30-03-1994 JP 8502053 T 05-03-1996 US 5622718 A 22-04-1997
EP 0019403	A	26-11-1980	AT 12892 T 15-05-1985 CA 1158159 A1 06-12-1983 DE 3070546 D1 05-06-1985 DK 4481 A 07-01-1981 EP 0028641 A1 20-05-1981 ES 8105145 A1 16-08-1981 JP 1040812 B 31-08-1989 JP 56500495 T 16-04-1981 NZ 193618 A 06-07-1984 WO 8002374 A1 13-11-1980
US 4900780	A	13-02-1990	KEINE
GB 1549246	A	01-08-1979	AU 510466 B2 26-06-1980 AU 1885276 A 27-04-1978 BE 847462 A1 14-02-1977 CA 1055932 A1 05-06-1979 DE 2646854 A1 05-05-1977

EPO FORM P461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 06 00 2435

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18-02-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1549246 A		FR 2328478 A1	20-05-1977
		IL 50697 A	31-10-1979
		JP 1297893 C	20-01-1986
		JP 52051016 A	23-04-1977
		JP 60021124 B	25-05-1985
		NL 7611580 A	26-04-1977
		SE 429404 B	05-09-1983
		SE 7611797 A	23-04-1977
	US 4064118 A	20-12-1977	

EPO FORM P061

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82



European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS
Tel: +31 70 340 2040
Fax: +31 70 340 3016

Wichmann, Hendrik
Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn
Prinzregentenstrasse 68
81675 München
ALLEMAGNE

Formalities Officer
Name: Hurenkamp, Jaap
Tel: +31 70 340 - 0
or call
+31 (0)70 340 45 00

Substantive Examiner
Name: SCHLEIFENBAUM, A
Tel: +31 70 340 - 9487



Application No. 05 729 248.4 - 1216	Ref. F62594PCEP	Date 01.02.2008
Applicant Fresenius Kabi Deutschland GmbH		

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months

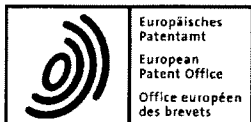
from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC.

One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).



SCHLEIFENBAUM, A
Primary Examiner
for the Examining Division



European Patent Office
Postbus 5818
2280 HV Rijswijk
NETHERLANDS
Tel: +31 70 340 2040
Fax: +31 70 340 3016

Enclosure(s): 4 page/s reasons (Form 2906)

**Bescheid/Protokoll (Anlage)**

Datum
Date 01.02.2008
Date

Communication/Minutes (Annex)

Blatt
Sheet 1
Feuille

Notification/Procès-verbal (Annexe)

Anmelde-Nr.:
Application No.: 05 729 248.4
Demande n°:

The examination is being carried out on the **following application documents**:

Description, Pages	1-50	as originally filed
Claims, Numbers	1-29	as originally filed
Drawings, Sheets	1-3	as originally filed

1. Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 02/20033 A (GRYPHON SCIENCES [US]; KOCHENDOEFER GERD [US]; KENT STEPHEN B H [US];) 14 March 2002 (2002-03-14)
- D2: WO03/074087 A (BIOTECHNOLOGIE-GESELLSCHAFT MITTELHESSEN MBH [DE]; HEMBERGER JÜRGEN [DE]; ORLANDO MICHELE [IT/DE]) 12 September 2003 (2003-09-12)
- D3: WO 03/070772 A (SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS G [DE]; SOMMERMEYER KLAUS [DE]) 28 August 2003 (2003-08-28)
- D4: WO 01/70272 A (IGENEON KREBS IMMUNTHERAPIE FO [AT]; LOIBNER HANS [AT]; ECKERT HELMUT) 27 September 2001 (2001-09-27)

Art. 82 EPC - Unity of Invention

2. The examining division reconsidered the arguments brought forward by the applicant and is of the opinion that the present set of claims fulfills the requirements of Article 82 EPC. The fees for supplementary searches are to be reimbursed (Rule 46(2) EPC).

CLAIMS 1-12*Art. 54 EPC - Novelty*

3. The subject matter of claim 1 is novel in the sense of Article 54 EPC:

Document D1 discloses the native chemical ligation of two polypeptides wherein one polypeptide comprises a hydrophilic polymer, inter alia starch (see D1, page 23, line 25 - page 24, line 8).

The subject matter of claim 1 differs from the disclosure of D1 in that the hydrophilic polymer is hydroxyalkyl starch (HAS).

4. The subject matter of claims 2-12 is dependent on claim 1 and therefore also regarded



to be novel (Article 54 EPC).

Art. 56 EPC - Inventive Step

5. The subject matter of claim 1 is not inventive in the sense of Article 56 EPC:

6. The difference between the subject matter of claim 1 and the closest prior art as represented by D1, is the use of HAS instead of starch or poly(ethylene glycol) (PEG) as hydrophilic polymer attached to a polypeptide.

7. The problem to be solved may therefore be regarded as to provide a coupling method wherein the product comprises HAS.

8. The problem is solved by using a HAS-modified coupling component.

9. However, to solve the problem starting from the teaching of D1, it would be obvious for the skilled person to substitute starch or PEG by HAS on one coupling component which is used in the coupling method as disclosed in D1. Thereby, the skilled person would arrive at the claimed subject matter without the need for any inventive skills. The subject matter of claim 1 is therefore not inventive (Article 56 EPC).

10. Further, the use of HAS instead of starch or PEG appears not to have any technical effect on the coupling reaction itself. Therefore, no technical problem concerning the reaction per se is solved and consequently, the subject matter of claim 1 appears not to be inventive in the sense of Article 56 EPC.

11. Claims 2-12 appear not to contain any features that would render the subject matter of claim 1 inventive: these claims merely describe well known features of the coupling components (e.g. cysteine as alpha X beta-amino group) or methods to provide HAS-conjugate educts for the coupling reaction (in particular, the method of providing a HAS comprising educt does not provide any technical features for the native chemical ligation itself; therefore it would be a juxtaposition of two well known methods which are not inventive).

The subject matter of claims 2-12 is therefore not inventive (Article 56 EPC).

**CLAIMS 13-29***Art. 54 EPC - Novelty*

12. The subject matter of claims 13, 14 and 23-26 is not new (Article 54 EPC):

Every polypeptide comprising a HAS moiety and a cysteine or histidine is comprised within the scope of the claims. Such compounds are for example disclosed in D2-D4 (HAS-protein conjugates, see examples in the documents). Pharmaceutical compositions are anticipated from said documents.

The attention of the applicant is drawn to the fact that a product is not rendered novel merely because it is produced by means of a new process (see T150/82, OJ 7/1984, 309; Guidelines C-III 4.7b).

13. The subject matter of claims 15-22 and 27-29 is new (Article 54 EPC) since the prior art does not disclose the specific compounds.

Art. 56 EPC - Inventive Step

14. Even if the subject matter of claims 13, 14 and 23-26 could be rendered novel over D2, it would appear to be obvious with regard to this document (Article 56 EPC).

15. The subject matter of claims 15-22 and 27-29 is inventive (Article 56 EPC).

Neither document D1 nor documents D2-D4 disclose or suggest compounds or compositions as set forth in claims 15-22 and 27-29. The use of said compounds for native chemical ligation is not obvious from the prior art.

Further Remarks

16. Claim 23 should be brought into the format of a correct first medical use claim (e.g. "...for use as a medicament"; see Guidelines C-IV 4.2).

17. It appears to be possible to overcome the objections raised above against novelty and inventive step of claims 1-12: e.g. the coupling partners could be defined as in claims 15-22.



18. The applicant is invited to file new claims which take account of the above comments.

19. Amendments should be made by filing replacement pages. Unnecessary recasting of the description should be avoided. An amended abstract is not required. The applicant should also take account of the requirements of Rule 36(1) EPC. If handwritten amendments are submitted, they should be clearly legible for the printer. According to the decision of the President of the EPO under Rule 35(2) EPC (OJ EPO 12/2001, 563) one set of the amended documents of the European patent application shall be provided.

20. In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 123(2) EPC, the applicant should clearly identify the amendments carried out, irrespective of whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based (see Guidelines E-II, 1).

21. If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

22. When filing amended claims the applicant should at the same time bring the description into conformity with the amended claims. Care should be taken during revision, especially of the introductory portion and any statements of problem or advantage, not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (Article 123(2) EPC).

23. To meet the requirements of Rule 27(1)(b) EPC, the documents D1 and D2 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 March 2007 (22.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/031266 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01) **C08B 31/00** (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/008858

(22) International Filing Date:
12 September 2006 (12.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05019768.0 12 September 2005 (12.09.2005) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZANDER, Norbert [DE/DE]; Zellbergsheideweg 45, 38527 Meine (DE). KNOLLER, Helmut [DE/DE]; Am Hechborn 10, 61169 Friedberg (DE).

(74) Agent: WICHMANN, Hendrik; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Patentanwälte, Prizregentenstrasse 68, 81675 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
20 September 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CONJUGATES OF HYDROXYALKYL STARCH AND AN ACTIVE SUBSTANCE, PREPARED BY CHEMICAL LIGATION VIA THIAZOLIDINE

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing conjugates of an active substance and hydroxy alkyl starch and to conjugates of an active substance and hydroxyalkyl starch, preferably hydroxy ethyl starch, wherein the conjugates are prepared by covalently linking the hydroxyalkyl starch and the active substance by a chemical residue having a structure according to formula (I) (I') (I'') wherein R₁, R₂, R₂', R₃, R₃' and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally suitably substituted, linear, cyclic and/or branched alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, and heteroaralkyl group, preferably hydrogen.

WO 2007/031266 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 2006/008858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/48 C08B31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	WO 99/07719 A (UNIVERSITY OF UTAH; ROBERTS, JEANETTE, C; WILMORE, BRITTA, H; CASSIDY,) 18 February 1999 (1999-02-18) Scheme at pag 16claims 1-6	1-60
Y	EP 1 398 328 A (FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH) 17 March 2004 (2004-03-17) page 34, line 46 - page 37, line 2; claims 1,35,63,69,70 page 41, paragraph 353	1-60
Y	DE 101 55 098 A1 (SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS GMBH) 22 May 2003 (2003-05-22) claims 1-3	1-60
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2007

Date of mailing of the international search report

07/08/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bettio, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/008858

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/000738 A (FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH; SOMMERMEYER, KLAUS) 3 January 2003 (2003-01-03) page 9, line 18 - line 24; claims 1-15, 39, 42, 44 -----	1-60
Y	FR 2 378 094 A (INSERM) 18 August 1978 (1978-08-18) page 1, line 1 - page 2, line 10 -----	1-60
Y	J. RADOMSKY AND A. TEMERIUŠZ: "Thiazolidine-4(R)-carboxylic acids derived from sugars: part I, C-2-epimerisation in aqueous solutions" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 187, 1989, pages 223-237, XP002357090 The Netherlands abstract -----	1-60
Y	F. GUILLAUMIE ET AL.: "Immobilization of Pectin Fragments on solid supports: novel coupling by thiazolidine formation" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 13, 2002, pages 285-294, XP002357091 Scheme 1 p. 290 abstract -----	1-60
Y	W. YANG ET AL.: "FUNCTIONAL CHANGES OF CARBOXYMETHYL POTATO STARCH BY CONJUGATION WITH AMINO ACIDS" BIOSCIENCE BIOTECHNOLOGY AND BIOCHEMISTRY, vol. 59, no. 12, 1995, pages 2203-2206, XP008056456 FUNCTIONAL CHANGES OF CARBOXYMETHYL POTATO STARCH BY CONJUGATION WITH AMINO ACIDS -----	55
Y	"European Pharmacopoeia" 2002, EDQM COUNCIL OF EUROPE , STRASSBOURG , XP002357095 pa. 1127 last 6 lines -----	59
A	JAQUES L.W. ET AL.: "NMR Spectroscopy and calcium binding of sialic acids: N-glycolylneuraminic acid and periodate-oxidized N-acetylneuraminic acid" CARBOHYDRATE RESEARCH, vol. 83, 1980, pages 21-32, XP002357104 The Netherlands cited in the application abstract -----	1-60
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/008858

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SHAO J. AND TAM J. P.: "Unprotected peptides as building blocks for the synthesis of peptide dendrimers with oxime, hydrazone and thiazolidine linkages"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 117, no. 14, 1995, pages 3893-3899, XP002172763</p> <p>cited in the application</p> <p>figure 1 pag. 3894</p> <p>page 3894, line 30 - line 33</p> <p>page 3896, line 31 - line 60</p> <p>-----</p>	1-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008858

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907719	A	18-02-1999	AU 750916 B2	01-08-2002
			AU 8898498 A	01-03-1999
			CA 2299271 A1	18-02-1999
			DE 69825288 D1	02-09-2004
			EP 1003760 A1	31-05-2000
EP 1398328	A	17-03-2004	NONE	
DE 10155098	A1	22-05-2003	NONE	
WO 03000738	A	03-01-2003	CA 2446205 A1	03-01-2003
			CN 1596129 A	16-03-2005
			DE 10129369 C1	06-03-2003
			EP 1397162 A2	17-03-2004
			JP 2004534086 T	11-11-2004
			PL 366438 A1	07-02-2005
			US 2004180858 A1	16-09-2004
FR 2378094	A	18-08-1978	NONE	